

201443006A

厚生労働科学研究委託費

慢性の痛み解明研究事業

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発

及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 松本 美富士

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の慢性の痛み解明研究委託事業による委託業務として、東京医科大学が実施した平成27年度「線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

慢性の痛み解明研究事業

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発

及びトータルマネジメントの確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 松本 美富士

平成27(2015)年3月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括） 線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発 及びトータルマネジメントの確立に関する研究 松本 美富士 （資料）班会議プログラム	1
II. 委託業務成果報告（病因・病態解明）	12
1. 線維筋痛症の脳機能画像研究 白井 千恵	12
2. 線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の 確立に関する研究—線維筋痛症患者におけるミクログリアの 活性化（神経炎症）— 倉恒 弘彦	14
3. 子宮頸がん(HPV)ワクチン接種後副反応の線維筋痛症様病態の 臨床的解析に関する研究 （副反応検討部会公開資料2, 463例の解析から） 松本 美富士	18
4. 若年性線維筋痛症とヒト・パピローマウイルス・ワクチン関連 神経免疫異常症候群(HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome:HANS)の病態解明へのアプローチ 横田 俊平	21
5. 若年性線維筋痛症における診断基準（若年性線維筋痛症「診断 の手引き」2009、線維筋痛症診断予備基準 2010）の有用性評価 に関する研究 菊地 雅子	26
6. 線維筋痛症の脳機能画像研究 西岡 健弥 委託業務成果報告（線維筋痛症の客観的診断法・評価法の開発）	27
7. 線維筋痛症の客観的診断法・評価法の開発に関する研究 長田 賢一	29
委託業務成果報告（線維筋痛症の医療経済指標の推計）	
8. 線維筋痛症の医療経済指標の推計に関する研究 磯村 達也	31
III. 学会等発表実績	32
IV. 研究成果の刊行物・別刷（資料添付）	

厚生労働科学研究委託（慢性の痛み解明研究事業）
委託業務成果報告（総括）

線維筋痛症の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及び
トータルマネジメントの確立に関する戦略的総合研究

業務主任者 松本 美富士 東京医科大学医学総合研究所客員教授

研究要旨

線維筋痛症(FM)発症の病因・病態解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立するための研究として、初年度は以下の成果が得られた。

1) 病因・病態解明

FMを脳機能異常による中枢性疾患と捉え、PET解析による脳画像検査として、脳内責任病巣の同定とミクログリア活性化を指標して脳内神経炎症の検討を行った。¹⁸FDG-PET解析で上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の上昇が認められた。FM合併の慢性疲労症候群(CFS)の3症例について脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、[¹¹C]PK-11195の結合度を調べたところ、いずれの症例も中脳、視床、海馬、帯状回の結合度が高く、FMの病因・病態にミクログリアの活性化で代表される神経炎症が深くかかわっている可能性が明らかになった。FMの発症とワクチン接種との関連が示されていることから、わが国において、human papilloma virus (HPV)ワクチン接種後に副反応報告例を解析した。HPVワクチン副反応報告に6例が若年性線維筋痛症 (JFM)、1例が若年性慢性疲労症候群 (JCFS)の診断名がなされていた。副反応報告の症例ごとに副反応症状・徴候を検討し、JFMが71/2,463例 (3.1%)、JCFSが24/2,463例 (0.96%)に存在した。これらはいずれも自然発症FM/CFS例よりはるかに低いが、FM/CFSがmultifactorialな要因で発症することから、無視できない発生数と認識すべきである。一方、HPVワクチン接種後に疼痛性障害、自律神経障害に始まり、内分泌調節障害、精神・神経症状、高次脳機能障害に至る新規症候群(HANS症候群)の発症が臨床レベルで認識されてきた。中枢性疼痛の代表的疾患であるJFMの診療機関を受診する例が増加しており、臨床症候を中心に両者の異同について検討した。その結果、新規症候群は中枢性疼痛の域を大きく超えて、当初のワクチン接種直後の症候が進展する亜急性疾患の様相を呈し、症候学的には視床下部-下垂体障害を示唆する重篤な症候群であることが判明した。発症のメカニズムの解明、障害部位を標的とした治療法の開発が喫緊の課題である。また、近年神経内科変性疾患と慢性疼痛について注目されてきているので、FMと診断された全身痛をきたす認知症例に注目することにより、その病態、治療について解析、検討を行った。その結果中枢性疼痛の責任病巣の解明の一助になりうることが示唆された。JFM診断のために米国リウマチ学会2010年診断予備基準の有用性を検討し感度、特異度ともに高く、小児でも十分使用可能であることが示された。

2) 客観的診断・評価法の開発

FMの疼痛のsmall fiber neuropathy測定器機器である“医療機器kX”による解析から、その疼痛は神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明し、さらに“医療機器X”を用いたオフセット現象、オフセット消失現象が、FMのバイオマーカーになる可能性が示唆された。

3) FMの医療経済指標の推計

FMのトータルマネジメント、国の医療政策資料として、FMの医療経済的評価は本邦のみでなく、海外にも有用であると思われるが、既存の調査データを活用する場合には追加データが必要であることが、予備的検討で明らかにされ、今後、医療経済指標の推計のために患者調査を予定する。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)の病因・病態解明のため、脳内機能障害との想定で、脳内責任病巣の同定を含めてPET(positron emission tomography)

を用いてFMの脳の糖代謝解析、ならびにミクログリア特異的トレーサーによるPET解析で脳内ミクログリアの活性化(脳内神経炎症)の検討を行う。FM、特に若年性FM(JFM)の発症要因の

解析ためにワクチン接種との関連について疫学調査を開始する。FMの診断基準はいずれも成人例を対象にしたものである。これら基準の小児例への適応については十分な解析が行われていないことより、米国リウマチ学会(ACR)2010年診断予備基準の小児例への有用性の検証を行う。FMでは認知症状の出現もあり、認知症との関連が問題となることより、認知症患者の広範囲疼痛の神経内科学的解析を検討する。さらに、FMの客観的診断法・評価法確立のためにFM疼痛をsmall fiber neuropathyと捉え、“医療機器X”による測定法の有用性の検討を行う。一方、本邦FM患者の有病者数は200万人と推計されており、その経済的負担は明らかでないので、本邦FM患者の医療経済指標の推計を行う。

B. 研究方法

1) 病因・病態解明

糖代謝のPET解析はFM患者群18名と健常者群18名に対して、 ^{18}F -FDG PETを用いて糖代謝を測定したデータを収集した。脳内神経炎症の解析には、ポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinの特異的リガンド、 $^{[11\text{C}]}$ PK-11195を使用)を用いて検査した9例のうち、ACR2010年診断予備基準を満たしていたFM併発慢性疲労症候群3症例を対象とした。ワクチンとJFMの関連の検討のために、厚生労働省のホームページで公開されている子宮頸がん予防ワクチン副反応報告一覧(平成21年12月販売開始から平成26年8月31日までの報告分)2,463例の記載内容を解析した。記載内容にFMあるいはCFSの診断名のある場合はFM/CFS例とし、診断名のないものについては疼痛(痛み)、疲労感(脱力感・倦怠感)の記載のある場合には、FMについてはACR2010年診断予備基準を、慢性疲労症候群(CFS)については厚労省改定基準(2007年)を参考に、して、それぞれFM/CFS臨床診断例とした。また、横浜市立大学小児科で診断・治療を行っているJFM36例の症候解析を基礎にして、ワクチン接種後のFM/CFS様病態例36例の症候について検討した。一方、認知症と広範囲疼痛の関連の解析には臨床的に認知症と診断され、かつ線維筋痛症とも診断された患者7名について、その臨床病態の比較検討を行った。

2) 客観的診断法・評価法の開発

“医療機器X”によるsmall fiber neuropathyの疼痛の定量的解析のパイロット試験のためにACR2010年診断予備基準を満たすFM症例を用いた。

3) FMの医療経済指標の推計

文献検索を行い、推計のために必要な情報を収集する。また、前研究班の全国疫学調査のデータを精査し、使用可能か否か検討した。

(倫理面への配慮)

二次資料利用以外の臨床研究は、安全性、個人情報保護などについて各所属機関の倫理委員会の承認のもとに実施され、対象患者の生命に影響を及ぼす侵襲的なものではないが、研究の効果や危険性、個人情報の管理など対象患者と小児の場合には、その保護者に十分な説明と同意を得て行われた。また、国の臨床研究、遺伝子解析に関する指針に則って行われたものである。

C. 研究結果

1) 病因・病態研究

FM患者群18名と年齢性別をマッチさせたコントロール群18名との ^{18}F FDG-PETを解析したところ、FMでは上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での代謝の上昇が認められた。

CFS患者における神経炎症と認知機能、疼痛、抑うつとの関係では、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $^{[11\text{C}]}$ PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃体、海馬などに神経炎症が認められた。さらに、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能障害との関連を調べたところ、扁桃体の炎症が強い場合は認知機能障害が強く($r=0.94$, $p<0.001$)、視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度に相関がみられ($r=0.88$, $p<0.002$)、海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことも判明した($r=0.91$, $p<0.001$)。特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFSとFMを併発した患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が高い。さらに、ACR2010年診断予備基準を満たしていたFM併発例3症例と健常者10例(ポジトロンCT被験者)の疲労感(VAS)、疲労度(チャルダール疲労得点)、抑うつ症状(CES-D)、思考力・集中力低下、全身の疼痛の比較を図3に示す。いずれの症例も、これらの自覚症状が強く認められていることが明らかにされた。

一方、厚生労働省から公開されているHPVワクチン副反応報告に6例が若年性線維筋痛症

(JFM)、1例が若年性慢性疲労症候群 (JCFS) の診断名がなされていた。これはHPVワクチン接種者10万人当たり、FMは0.18人、CFSは0.03人である。小児科年齢のJFMの有病率は先の研究班の調査により人口10万人当たり、80人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFSに関する疫学的データはないが、日本人のCFS有病率が一般人口の0.3% (人口10万当たり、300人と推計されているのに比して、さらに低い値である。次に、副反応報告の症例ごとに、HPVワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFSと臨床診断できる可能性の高い症例が、FMでは71/2,463例 (3.1%)、CFSが24/2,463例 (0.96%) に存在した。これはHPVワクチン接種者全体 (340万人) で10万人当たり、JFMは2.1人、JCFSは0.71人であり、いずれも自然発症JFM/JCFSの有病率より低い値であった。

横浜市立大学小児科で診断・治療を行っているJFM36例の症候解析を基礎にして、ワクチン接種後のFM/CFS様病態例 36例の症候について検討では、すべての例がHPVワクチン接種後に症状が発現していること、年齢的特徴は平均15.2歳と、HPVワクチン接種年齢に発症までの期間 (2ヶ月~3年:平均9.5ヵ月) を加えた期間と考えられること、臨床症候は疼痛性障害と自律神経障害と共に、異様なだるさ、四肢のしびれ感、生理不順・激しい生理痛・褐色~黒色の経血、これまで文献的に記載のない不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、体温調節不全、ナルコレプシー・カタプレキシー、記憶力の衰え・簡単な計算ができない・漢字が書けない・文章理解ができないなどの高次脳機能障害の頻度が高いことが判明した。さらに、これらの症候はそれぞれが時間経過の中で重層化していき、一つの症候群を形成していた。症例による偏りはあるものの、また、症候群として症候の累積が不完全な例も存在するが、これまでに経験したことのない、あらたな症候群であることが疑われた。なお、血液一般検査、頭部CT検査やMRIなどの画像検査では異常は認められず、したがって、不可逆的な実質障害よりは中枢神経系の一部に生じた機能的障害を示唆していた。

認知症患者の広範囲疼痛の検討では、DSM-5の診断基準に則り、3名は前側頭葉型認知症、4名はアルツハイマー型認知症であった。全員女性であった。線維筋痛症の発症年齢は71.7 ± 7.13歳、認知症の発症年齢は72.9 ± 6.94歳であった。HDS-Rは、13.5 ± 6.00、MMSEは18.0 ± 4.90、FABは8.80 ± 2.77であった。各種末梢血液検査では、炎症マーカーの上昇はなく、各

種抗体も陰性であり、膠原病や感染性疾患は否定的であった。末梢神経伝導速度にて2名に軽度の軸索障害を認めたが、全身痛の原因となるものではなかった。頸椎MRI、Xpでは1名に頸椎症を認めたが、他の症例では認められなかった。頭部MRIにて前側頭葉型認知症と診断されたケースでは、左側頭葉の左右不均一な萎縮性変化を、アルツハイマー型の4名では両側性の側頭葉の萎縮性変化を呈していた。脳血流シンチでは、側頭葉を主体に血流低下を認めた。3D-SSP解析を行い、この線維筋痛症を呈した7名と、age matchingさせた6名のコントロールにて統計解析にて血流低下部位を測定したところ、帯状回前部、一次感覚野、右側の側頭葉頂部、島回を中心に血流低下を認めた。

3) 客観的診断法・評価法の開発

正常コントロールとしての対照者は、16名 (男性11名、女性5名)、FM症例は18名 (男性7名、女性11名) 平均年齢はコントロールは38.6歳、FM症例は43.8歳であり、統計的には有意な差を認めない。FM症例の平均圧痛点は12.81カ所であり、抑うつ症状を認める症例が4名、抑うつ症状を認めない症例が11名であり、61%が抑うつ状態を認めていない群である。発症からの平均経過は、4.73年であった。

この2群間で“医療機器X”によりオフセット現象を測定した。コントロール群は、過去の報告と同様に、体表温度を46度から45度に1度下げた時にオフセット現象を認め、直に疼痛は消失した。それに対してFM症例では、このオフセット現象が認められずに、疼痛が持続していた。痛みを感じなくなるまでの時間は、コントロール群では31669msecであったが、FM症例では、44628msecであり統計的に有意な差を認めた。またコントロール群でもオフセット現象により一度軽快した疼痛が再度時間の経過と共にオフセット現象が消失し、体表温度は上昇していないにも関わらず疼痛が上昇しているオフセット消失現象を認めた。このオフセット消失現象がFM症例では有意に上昇しており、過去の報告では、他の神経障害性疼痛でも認められない現象であった。このオフセット消失現象がFMの疾患特異性を示す可能性があり、今後他の疾患とも比較検討を要すると思われる。

4) 本邦FM症例の医療経済指標の推計

推計のための情報収集を実施した。海外研究の原著論文や総説の文献検索を行った結果、4報を抽出した (Skaer 2014, Robinson 2006など)。また、使用可能な既存データの検討を行った結果、前研究班の調査データのみでは、一部の指標 (DALY, QALY等) の算出が困難である

ことが判明した。

D. 考察

前述の結果より線維筋痛症患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での機能障害が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、線維筋痛症では何らかの認知の問題があることが推察された。この結果は、これまでのSPECTを用いた研究でも明らかにしてきた線維筋痛症とDefault mode networkとの関連にも結び付く結果であった。さらに、島での糖代謝の左右差を認めた。厚生労働省から公開されているHPVワクチン副反応報告に6例が線維筋痛症（JFM）、1例が慢性疲労症候群（JCFS）の診断名がなされていた。これはHPVワクチン接種者10万人当たり、FMは0.18人、CFSは0.03人である。小児科年齢のJFMの有病率は先の研究班の調査により人口10万人当たり、80人であるに比して著しく低い値である。一方、JCFSに関する疫学的データはないが、日本人のCFS有病率が一般人口の0.3%（人口10万当たり、300人と推計されているのに比して、さらに低い値である。

次に、副反応報告の症例ごとに、HPVワクチン接種後に出現した副反応症状・徴候を検討し、JFM/JCFSと臨床診断できる可能性の高い症例が、FMでは71/2,463例（3.1%）、CFSが24/2,463例（0.96%）に存在した。これはHPVワクチン接種者全体（340万人）で10万人当たり、JFMは2.1人、JCFSは0.71人であり、いずれも自然発症JFM/JCFSの有病率より低い値であった。

D. 考察

FMの¹⁸FDG-PET解析では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での機能障害が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、線維筋痛症では何らかの認知の問題があることが推察された。この結果は、これまでのSPECTを用いた研究でも明らかにしてきた線維筋痛症とDefault mode networkとの関連にも結び付く結果であった。さらに、島での糖代謝の左右差を認めた。また、FM/CFSを脳内神経炎症の立場から今回の脳画像解析のさらなる検討によりCFSやFMの病因・病態が明らかになり、客観的な診断法や特効薬と呼べるような画期的治療法が開発に結び付く可能性がある。

HPVワクチン接種後の副反応として直接JFM/JCFSの臨床診断された症例以外に、JFM/JCFSを発症していると診断すべき症例が少なからずあることが明らかとなった。その頻

度は過去のわが国におけるFM/CFSの有病率と比較したところ、接種者数約340万人の集団におけるFMCFSの有病率は、いずれも明らかに低い数値でしかなかった。これはFM/CFSのすべてがHPVワクチン接種によって発症するとした場合の推計値であり、両疾患ともmultifactorialな状況で発症・誘発されるものであることから、HPVワクチンの関与のウエイトを示した頻度と理解した方がよいかもしれない。さらに、厚生労働省ホームページで公開された資料は、予防接種法の規定に基づき、医療機関と製造機関が把握できている症例の副反応報告であり、また国の基準によりワクチン接種後30日以内に出現したものをワクチン接種副反応とすることから、遅発性の副反応報告が含まれていない可能性が高いことなどを考慮して今回の推計値を理解する必要がある。

HPVワクチン接種後のJFM/JCFS様病態を呈する症例の多数例の解析から、従来のJFMとは年齢的特徴が異なり、性格傾向に一定の特徴を見出すことはなかった。また、発症の契機はHPVワクチン接種が共通する唯一のものであり、家族関係、友人関係に問題があったとしても、それは発症後に生じたものであった。症候的にも疼痛性障害、自律神経障害に止まらず、異様なだるさ、四肢のしびれ感、生理不順・激しい生理痛・褐色～黒色の経血、体温調節不全、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー・カタプレキシー、体温調節機能障害、高次脳機能障害が継時的かつ重層的に加わり、より多彩で重篤な側面をもつ症候群であった。したがって、本症は「慢性疼痛性疾患」の範疇では考えることはできない。すなわち、HPVワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）として捉えることの重要性を示すことができた。すなわち、このような病態では自律神経機能、体温調節機能、疼痛感覚、姿勢維持機能などは、これまで神経内科症候学的には視床下部機能とされ、HANSではこの部位に障害があると考えられると、他の症候、不随意運動、光過敏・音過敏、睡眠障害、ナルコレプシー・カタプレキシーなども視床下部障害による症候と理解できる。同時に視床下部-下垂体ホルモン異常を想定すると、vasopressin異常による尿崩症（2例）、oxytocin/prolactin異常による乳汁分泌{8例}、LH-FSH異常による生理異常（80%以上）、CRH/ACTH異常によるだるさ、しびれ感（ほぼ全例）、GHRH-GHIIH/somatotropin異常による摂食量増加を伴わない肥満（約30%）などが理解できる。すなわち、HANSは視床下部-下垂体に病変の主座があると推定すると症候のほとん

どを理解できる症候群である。一方、JFMのACR2010年診断予備基準の検証では、症例数が少ないため、さらに総数を増やして検討する必要があるが、感度と特異度、陽性的中率は高く、診断予備基準としては有用であると考えられた。

全身痛の原因を探る上で、認知症でFM合併例の検討から、全身痛の原因として、中枢性疼痛の責任病巣の同定が可能となり、とくに側頭葉内側部の血流低下は顕著であり、この領域の神経変性により重度の全身痛を起こす可能性が考えられた。また、各種鎮痛薬への効果をretrospectiveにカルテ記載を確認したが、多くの鎮痛剤へ効果はまったく認められず、難治性であった。

FMの疼痛は国際疼痛学会の定義する神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明したことの意義は大きいと思われる。現在はまだ症例数が少ないので、今後多施設共同の臨床試験を予定しており、その結果が期待出来る。さらに“医療機器X”を用いたオフセット現象を測定することで、FMのバイオマーカーになる可能性が高い。

また、今後他の疾患とも比較検討を要すると思われるが、オフセット消失現象が線維筋痛症の疾患特異性を示す可能性を国内外で初めて示した。

医療経済指標については、これまで個々の薬剤に対する医療経済的評価は実施されているが、海外でもFMのトータルマネジメントに必要な総合的な評価はあまり実施されていないことから、その推計は国の疾病対策の重要な資料となり得る。

E. 結論

FMの¹⁸F-FDG-PET画像を年齢性別でマッチさせた正常者とで比較検討した。今回の結果はこれまでにない新たな知見であり、FMが脳機能に何らかの障害があることへのエビデンスを与えるとともに、認知機能の関与を明らかにした。

一方、FM併発のCFSの3症例について脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、¹⁴C-PK-11195の結合度を調べたところ、いずれの症例も中脳、視床、海馬、帯状回の結合度が高く、FMの病因・病態にミクログリアの活性化で代表される神経炎症が深くかかわっている可能性が明らかになった。

国から公開されているHPVワクチン接種後の副反応報告例にJFM/JCFSの発症例の存在が示唆されたことから、報告例全例を解析したとこ

ろ、JFMが71/2,463例(3.1%)、JCFSが24/2,463例(0.96%)の存在が強く疑われたが、いずれも自然発症例の有病率よりはるかに低い値であった。しかし、今回の数値はFMがmultifactorialな要因で発症することから、無視できない有病者数と理解すべきであろう。一方、HPVワクチン接種後に生じるJFM/JCFS類似病態例の多数例について解析し、視床下部-下垂体の障害による新規症候群である可能性に言及した。これまで知られている小児期にみる中枢性疼痛疾患であるJFMと臨床症候を比較したところ、本症は単なる慢性疼痛性疾患ではなく、より広範囲の症候を呈する、すなわち、より広範囲の脳障害に至る疾患であることが明らかになった。一方、ACR2010年のFM診断予備基準は、小児でも有用であることが確認された。

FMを合併した認知症疾患という特異的な病像を解析により、中枢性疼痛の責任病巣の解明の一助になりうる。

FMの疼痛は神経障害性疼痛となることを、世界に先駆けて証明した。さらに、“医療機器X”を用いたオフセット現象、オフセット消失現象が、FMのバイオマーカーになる可能性が示唆された。また、FMのトータルマネジメントに関する医療経済的評価は本邦のみでなく、海外にも有用であると思われるが、既存の調査データを活用する場合には追加データが必要である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

松本 美富士

1. 論文発表

1) Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y: Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human palliomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). *Int J Rheum Dis* 2014; 17(suppl. 2):29.

2) 松本美富士: 慢性疲労症候群、線維筋痛症. 今日の治療指針2015、福井次矢・高木誠・小室一成編、医学書院、東京、436-437, 2015.

3) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K: An Epidemiological Internet Survey of Fibromyalgia and Chronic Pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(7): 1093-1101.

4) 岡寛、小山洋子、中村満行、松本美富士、他: 線維筋痛症の痛みの定量化. *臨床リウマチ*

2. 学会発表

- 1) 松本美富士、岡寛、中島利博、行岡正雄、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一：多施設による本邦線維筋痛症の慢性疲労症候群合併および臨床的特徴の検討. 第10回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪
- 2) 松本美富士：本邦における線維筋痛症研究の進歩. 第10回日本疲労学会総会学術集会、2014.6、大阪
- 3) 松本美富士、岡寛、西岡久寿樹：線維筋痛症ACR2010診断予備基準および2011改定基準による疾患概念の自験例による検討. 第59回日本リウマチ学会総会学術集会、2014.4、東京
- 4) 松本美富士：教育講演2 わが国における線維筋痛症ガイドラインの現況について. 日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野
- 5) 松本美富士：シンポジウム4 HANS症候群の分類予備基準(2014). 日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野
- 6) 松本美富士、植田弘師：経過中アルツハイマー病を併発し、ドネペジル、リバスチグミン投与によって寛解した線維筋痛症の1例. 日本線維筋痛症学会第6回学術集会、2014.9、長野

横田 俊平

1. 論文発表

- 1) 横田俊平.：炎症性サイトカインから考える小児疾患の病態形成. 小児感染免疫(0917-4931)26巻2号 Page267-278(2014.07)
- 2) 横田俊平.：サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 総論. 臨床とウイルス(0303-8092)42巻3号 Page82-88(2014.07)
- 3) 横田俊平.：サイトカイン・ストーム～病態と治療～ 序論. 臨床とウイルス(0303-8092)42巻3号 Page77-81(2014.07)
- 4) 菊地 雅子, 野澤 智, 佐藤 知美, 西村 謙一, 金高 太一, 櫻井 のどか, 原 良紀, 山崎 和子, 横田 俊平：若年性線維筋痛症患者の入院治療の実際と効果. 小児リウマチ 5巻1号 Page26-31(2014.06)
- 5) Nishioka K, Yokota S, Mathumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS).. International Journal of Rheumatic diseases 2014;17:6-29.
- 6) Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S.; Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile

- Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. J Rheumatol. 2015 Feb 15. pii: jrheum.140288. [Epub ahead of print]
- 7) Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T.: Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2014 Oct 6. pii: keu385. [Epub ahead of print]
- 8) Masuzawa Y, Mori M, Hara T, Inaba A, Oba MS, Yokota S: Elevated d-Dimer Level is a Risk Factor for Coronary Artery Lesions Accompanying Intravenous Immunoglobulin Unresponsive Kawasaki Disease. Ther Apher Dial. 2014 Sep 26. doi: 10.1111/1744-9987.12235. [Epub ahead of print]
- 9) Yokota S, Tsutsumi H, Himi T: Application possibility of the macrolides for the RS virus infections. Jpn J Antibiot. 2014 Jun;67(3):147-55. Review. Japanese.
- 10) Moorthy LN, Roy E, Kurra V, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ, Members of our collaborative group, Scott C, El-Ghoneimy D, Saad S, et al. Health related quality of life measure in systemic pediatric rheumatic diseases and its translation to different languages: an international collaboration. Pediatr Rheumatol Online J. 2014; 12:49. Epub 2014 Nov 25.
- 11) Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, Nagahama K, Okudela K, Miyamae T, Imagawa T, Nakamura T, Mori M, Yokota S, Tsutsumi H. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis. Mod Rheumatol. 2015 Mar;25(2): 210-4. doi: 10.3109/14397595.2014.950810. Epub 2014 Aug 27.
- 12) Ikegawa T, Yamazaki K, Nishimura K, Kanetaka T, Kikuchi M, Nozawa T, Hara R, Sato T, Sakurai N, Yokota S: A case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis introduced tocilizumab in early phase of the disease. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2014;37(3):176-82. Japanese.
- 13) Pa Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M: Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis,

and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". *Mod Rheumatol.* 2015 Jan;25(1):1-10. doi: 10.3109/14397595.2014.902747. Epub 2014 May 20.

14) Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Oba MS, Yokota S, Saito T: Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1567.

15) Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umehayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T.: Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690. Epub 2014 Mar 15.

16) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S: plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1128-1132.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20.

17) Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, Kizawa T, Imagawa T, Drouot L, Jouen F, Boyer O, Yokota S: Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol* 2014 May;24(3):529-31. doi: 10.3109/14397595.2013.852852. Epub 2014 Feb 7.

18). Watanabe Y, Motoi H, Oyama Y, Ichikawa K, Takeshita S, Mori M, Nezu A, Yokota S.: Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):577-82. doi: 10.1111/ped.12288. Epub 2014 May 28.

19). Miyamae T, Yokoya S, Yamanaka H, Yokota S: Effect of tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul;24(4):567-71. doi: 10.3109/14397595.2013.844404. Epub 2013 Oct 21.

20). Nishimaki S, Shima Y, Sato M, An H, Kadota K, Yokota S: Postnatal changes of cytokines in premature infants with or without funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2014Oct;27(15): 1545-9.doi:10.3109/14767058.2013.867321. Epub

2013

2. 学会発表

- 1) 横田俊平. 小児リウマチ診療の歩みと今後の展望. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集24回 Page37(2014.10)
- 2) 横田俊平. 小児医療の温故知新：行動する小児医療に向けて. (特別講演) 日本小児科医会 (盛岡)、2014年6月14日.
- 3) 横田俊平. 小児期の若年性線維筋痛症の特徴と問題点.(教育講演) 日本線維筋痛症学会 (東京)、2014年9月15日.
- 4) 横田俊平. 小児科領域における脳内炎症：サイトカイン・ストームを中心として (公開シンポジウム：ミクログリア活性化の基礎と臨床). 東京医科大学医学総合研究所 第4回医学総合研究所公開シンポジウム (東京)、2014年11月19日.
- 5) 横田俊平. 日本の子宮頸がんワクチンについて～ワクチン行政の見直しを. 21世紀保健医療フォーラム (東京)、2014年12月5日.
- 6) 横田俊平. HPVワクチン関連神経免疫異常症候群HPV vaccine -associated neuroimmuno-pathicsyndrome (HANS). 日本医学会・日本医師会合同シンポジウム (東京)、2014年12月10日

倉恒 弘彦

1. 論文発表

- 1) Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a ¹¹C-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *J Nucl Med* 55(6):945-950, 2014.
- 2) Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, Kuratsune H. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. *Behav Brain Funct.* 2014 : 10:25. (doi: 10.1186/1744-9081-10-25.)

2. 学会発表

- 1) Kuratsune H, Nakatomi Y, Mizuno K, Watanabe Y.:Neuroinflammation in patients with CFS/ME: a positron emission tomography study with [¹¹C]PK(R)-11195. The 11th International IACFS/ME Biennial Conference (March 20-23, 2014, San Francisco, USA)

西岡 健弥

1. 論文発表

- 1) Nishioka K, Nakajima M. Beneficial therapeutic effects of spinal cord stimulation in advanced cases of Parkinson's disease with intractable chronic pain: results of a case series. 2015, *Neuromodulation*. in press.
- 2) Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, Li Y, Matsushima T, Takeuchi C, Mochizuki Y, Mori-Yoshimura M, Murata M, Yamasita C, Nakamura N, Konishi Y, Ohi K, Ichikawa K, Terada T, Obi T, Funayama M, Saiki S, Hattori N. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young onset parkinsonism. 2015, *Neurobiol Aging*. in press.
- 3) Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasega-wa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. Identification of a gene associated with autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. 2015, *Lancet Neurol*, in press.
- 4) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito - Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson M, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC - 1 β . 2015, *EMBO J*, in press.
- 5) Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Tranl Neurol*. 2015 in press.
- 6) Nishioka K, Tanaka R, Shimura H, Hirano K, Hatano T, Miyakawa K, Arai H, Hattori N, Urabe T. Quantitative evaluation of electroconvulsive therapy for Parkinson's disease with refractory psychiatric symptoms. *J Neural Transm*. 2014 Nov;121(11):1405-10.
- 7) Nishioka K, Funayama M, Vilaríño-Güell C, Ogaki K, Li Y, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S,

Kachergus JM, Cobb SA, Tahakashi H, Mizuno Y, Farrer MJ, Ross OA, Hattori N. EIF4G1 gene mutations are not a common cause of Parkinson's disease in the Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:659-61.

8) Nishioka K, Tanaka R, Tsutsumi S, Yamashiro K, Nakahara M, Shimura H, Hattori N, Urabe T. Cerebral dural sinus thrombosis associated with adenomyosis: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:1985-7.

2. 学会発表

- 1) 認知症と全身に広がる慢性疼痛を合併した症例の解析. 林徹生、西岡健弥、鈴木通真、李元哲、本井ゆみ子、井関雅子、西岡久寿樹、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 2) 難治性の慢性疼痛を伴ったパーキンソン病患者への脊髄刺激療法 松島隆史、西岡健弥、藤巻基紀、原毅、中島円、新井一、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 3) パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者におけるCOQ2変異解析. 三笠道太、金井数明、李元哲、西岡健弥、舷山学、富山弘幸、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.
- 4) 首下がり症候群 パーキンソン病と多系統萎縮症を対象とした後ろ向き解析 中村亮太、西岡健弥、山城一雄、服部信孝. 第55回日本神経学会学術大会、2014年5月.

磯村 達也

1. 論文発表

本研究に関する発表なし

2. 学会発表

本研究に関する発表なし

臼井 千恵

- 1) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1093-101.
- 2) Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):397-403
- 3) Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H,

Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;158(1-3):213-22

4) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J* 10.15252/embj.201489897 (2015)

2. 学会発表

1) 臼井千恵、八田耕太郎：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後19ヵ月間の追跡研究 第110回 日本精神神経医学会総会 6/26-6/28, 2014 横浜

菊地 雅子

1. 論文発表

1) 菊地雅子、野澤智、佐藤知美、西村謙一、金高太一、櫻井のどか、原良紀、山崎和子、横田俊平：若年性線維筋痛症患者の入院治療の実態と効果. *小児リウマチ* 2014; 5(1):26-31.

2. 学会発表

本研究に関する発表なし

長田 賢一

1. 論文発表

1) Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 ;66(7):1093-101.

2) 渡邊高志、長田賢一、芳賀俊明、武藤亜矢、小川百合子、田口 篤、浅利翔平、中野三穂、貴家 康男、山口 登：アリピプラゾールの長期投与によるジゴキシンの血中/脳内濃度の変化、*聖マリアンナ医科大学誌*, 2015, in press

2. 学会発表

1) 長田賢一：精神化専門医から診た線維筋痛症について、第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月

2) 長田賢一、慢性疼痛性障害における漢方治療

について：第6回日本線維筋痛症学会、2014年9月

3) A. Taguchi, K. Osada, T. Haga, A. Muto, et. al. The investigation of the drug transporter regulated milnacipran in hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. *Neuroscience* 2014, 2014年11月

4) A. Mutou, K. Osada, T. Haga, T. Watanabe, A. et. al. The Investigation for the rhythm of GABA in the mouse SCN. *Neuroscience* 2014, 2014年11月

5) T. WATANABE, K. OSADA, T. HAGA, Y. et.al. The association between atypical antipsychotic drugs with P-glycoprotein in the mice brain. *Neuroscience* 2014, 2014年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1 特許取得

倉恒 弘彦

「疲労のバイオマーカーおよびその利用」（国際出願番号PCT/JP2014/072834）国際出願日：2014年8月29日 発明者：片岡洋祐、渡辺恭良、倉恒弘彦ほか。出願人：理化学研究所、大阪市立大学、倉恒弘彦。

臼井 千恵

小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤

臼井千恵、中島利博、荒谷聡子ら 特願2013-121694 提出日：平成25年 6月10日2 実用新案登録

なし

3 その他

なし。

平成 26 年度第 1 回「厚労省線維筋痛症研究班」班会議プログラム

日 時 平成 26 年 10 月 26 日 (日)

10 : 00 ~ 15 : 00

場 所 桑名シティホテル 3 階会議室

三重県桑名市中央町 3-23 (JR/近鉄桑名駅徒歩 5 分、名古屋駅からは近鉄線が便利です)

TEL 0594-21-9870

プログラム

10 : 00 ~ 11 : 00

1) 研究代表者報告 (松本 美富士)

委託研究とは

研究の概要と本年度の研究計画

11 : 00 ~ 11 : 30

2) 本年度研究計画の検討

11 : 30 ~ 12 : 30

3) 分担研究計画の報告(I)

横田 俊平 (国際医療福祉大学熱海病院小児科)

倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康科学部、厚労省慢性疲労症候群研究班代表)

西岡 健弥 (順天堂大学脳神経内科)

12 : 30 ~ 13 : 45 昼 食

13 : 45 ~ 15 : 00

4) 分担研究計画の報告(II)

磯村 達也 (東京医科大学医学総合研究所)

臼井 千恵 (順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科)

菊地 雅子 (横浜市立大学小児科)

長田 賢一 (聖マリアンア医科大学神経精神科)

平成 26 年度第 2 回「厚労省線維筋痛症研究班」班会議プログラム

日 時 平成 27 年 2 月 15 日 (日)

10 : 00 ~ 15 : 20

場 所 桑名シティホテル 4 階会議室

三重県桑名市中央町 3-23 (JR/近鉄桑名駅徒歩 5 分、名古屋駅からは近鉄線が便利です)

TEL 0594-21-9870

プログラム

10 : 00 ~ 10 : 45

I. 研究代表者報告 (松本 美富士)

今年度の研究進捗状況

難治性疾患実用化研究進捗管理班のヒアリング報告

難治性疾患実用化研究平成 26 年度進捗管理班成果報告会の予定

平成 27 年度研究班継続申請の状況

10 : 45 ~ 12 : 15

II. 分担研究成果の報告(I)

1) 松本 美富士 (桑名市総合医療センター)

「線維筋痛症・慢性疲労症候群モデルである HPV ワクチン接種後副反応例 2500 例の臨床的解析」

2) 横田 俊平 (国際医療福祉大学熱海病院小児科)

「線維筋痛症様症候で始まる HPV ワクチン関連神経免疫障害症候群」

3) 倉恒 弘彦 (関西福祉科学大学健康科学部、厚労省慢性疲労症候群研究班代表)

「線維筋痛症と神経炎症」

12 : 15 ~ 13 : 15 昼 食

13 : 15 ~ 15 : 15

III. 分担研究成果の報告(II)

4) 西岡 健弥 (順天堂大学脳神経内科)

「線維筋痛症と神経内科疾患」

5) 臼井 千恵 (順天堂大学練馬病院メンタルクリニック科)

「線維筋痛症の脳機能画像」

6) 菊地 雅子 (横浜市立大学小児科)

「若年性線維筋痛症 (診断の手引き) 2009、線維筋痛症診断予備基準 2010 の有用性評価」

7) 長田 賢一 (聖マリアンア医科大学神経精神科)

「線維筋痛症の Q-Sense を用いた神経障害性疼痛の検討」

8) 磯村 達也 (東京医科大学医学総合研究所) 誌上发表

「線維筋痛症の医療経済指標の推計」

15 : 15 ~ 15 : 20

IV. 事務連絡

線維筋痛症の脳機能画像研究

業務担当責任者 白井 千恵 順天堂大学附属練馬病院メンタルクリニック 准教授

研究要旨

線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が重要課題である。これまでの研究から、線維筋痛症を脳内の機能障害と仮定することにより、患者内で生じていることを合理的に説明できるという仮説に基づき、本研究は、PET(positron emission tomography) を用いて線維筋痛症の脳の糖代謝の解析を行った。

A. 研究目的

線維筋痛症は全身の疼痛を主症状として不眠、抑うつ、全身の疲労感や種々の精神神経症状を伴う原因不明の疾患である。近年、増加の一途をたどり、人口の1.66%の患者が存在していることが判明した。しかし線維筋痛症の病態は全く解明されておらず、本疾患の発症機序の解明とその治療法の確立が、国家プロジェクトとして火急の問題とされていることは明白である。これまでに線維筋痛症患者ではSPECT(Single Photon Emission Tomography)にて、default mode networkの血流異常が存在することや、電気けいれん療法にて視床の血流改善を介して線維筋痛症の痛みの改善することを確認しており、線維筋痛症を脳内の機能障害と仮定することにより、患者内で生じていることを合理的に説明できるという思いに至った。本研究は、PET(positron emission tomography) を用いて線維筋痛症の脳の糖代謝の解析を行った。

B. 研究方法

線維筋痛症患者群18名と健常者群18名に対して、PETを施行し、¹⁸F-FDG PETを用いて糖代謝を測定したデータを収集した。

（倫理面への配慮）

本研究は順天堂大学附属練馬病院倫理委員会による許可を受け実施した。（承認番号：倫10-13号）

C. 研究結果

線維筋痛症患者群18名と年齢性別をマッチさせたコントロール群18名とのPETを解析したところ、線維筋痛症では上前頭回、中前頭回、下

前頭回、島、角回での代謝の上昇が認められた。

D. 考察

前述の結果より線維筋痛症患者では上前頭回、中前頭回、下前頭回、島、角回での機能障害が示唆された。これらの領域は、認知機能をつかさどる領域でもあり、線維筋痛症では何らかの認知の問題があることが推察された。この結果は、これまでのSPECTを用いた研究でも明らかにしてきた線維筋痛症とDefault mode networkとの関連にも結び付く結果であった。さらに、島での糖代謝の左右差を認めた。

E. 結論

本研究は線維筋痛症のPET画像と年齢性別をマッチさせた正常者とで比較検討した。今回の結果はこれまでにない新たな知見であり、線維筋痛症が脳機能に何らかの障害があることへのエビデンスを与えるとともに、認知機能の関与を明らかにした。さらに、島での糖代謝の左右差を認めたことから、糖代謝の半球間のインバランスが線維筋痛症の特徴であるという仮説の下、現在健常群と線維筋痛症患者群での左右差の詳細な解析中である。

本研究は、発症メカニズムの解明に関して先駆的な位置づけとなる研究である。今後はさらに症例を増やし、線維筋痛症患者に対する様々な治療法による脳機能の変化の研究を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことは認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, Turk DC, Matsumoto Y, Nishioka K. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2014

Jul;66(7):1093-101.

2. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H; DELIRIA-J Group.

Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial.

JAMA Psychiatry. 2014;71(4):397-403

3. Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H, Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. Schizophr Res. 2014;158(1-3):213-22

4. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . EMBO J. 2014;34(15):4897-907.

2. 学会発表

1. 臼井千恵、八田耕太郎：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後19ヵ月間の追跡研究 第110回 日本精神神経医学会総会 6/26-6/28, 2014 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1 特許取得

小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤

臼井千恵、中島利博、荒谷聡子ら 特願 2013-121694 提出日:平成25年 6月10日

2 実用新案登録
なし

3 その他
なし

厚生労働科学研究委託（慢性の痛み解明研究事業）
委託業務成果報告（プロジェクトの総合推進、病因・病態解明）

線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究
-線維筋痛症患者におけるミクログリアの活性化（神経炎症）-

業務担当責任者 倉恒 弘彦 関西福祉科学大学健康福祉学部 教授（学部長）

研究要旨

9名の慢性疲労症候群（CFS）患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT（脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195を使用）を用いて調べたところ、CFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃核、海馬のなどに神経炎症が存在し、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能の障害などが有意な相関がみられることが判明した（平成25年度障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」（代表研究者：倉恒弘彦））。特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFS患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が考えられた。

そこで、今年度は2010年米国リウマチ学会（ACR）が発表した「線維筋痛症（FM）に関する予備的診断基準」を用いてポジトロンCT検査を実施したCFS患者9例のFM併発の有無について確認したところ、3例のCFS患者はFM診断基準を満たしていることが判明した。さらに、FM併発の3症例について脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195の結合度を調べたところ、いずれの症例も中脳、視床、海馬、帯状回の結合度が高く、FMの病因・病態にミクログリアの活性化で代表される神経炎症が深くかかわっている可能性が明らかになった。FMの病因・病態はいまだ不明ではあるが、近年神経障害性疼痛のメカニズムとしてミクログリアの活性化が注目されてきており、今後症例数を増やした詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

線維筋痛症（FM）の病因・病態はいまだ不明ではあるが、痛みのメカニズムとして神経障害性疼痛が関与していることが考えられている。そこで、本研究では FM 診断

基準を満たす症例において脳内ミクログリアの活性化で示されるような神経炎症がみられるか否かを検討した。

B. 研究方法

対象症例：平成 25 年度障害者政策総合研究

事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群(CFS)の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者:倉恒弘彦)において、ポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195を使用)を用いて検査した9例のうち、2010年米国リウマチ学会(ACR)が発表した「線維筋痛症(FM)に関する予備的診断基準」を満たしていたFM併発例3症例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究にて実施したCFS患者に対する調査については、安全性、個人情報の保護などについて大阪市立大学医学倫理委員会の承認を受けて実施した(課題名:慢性疲労症候群の実態解明とその原因に関する研究(承認番号 2095))。

C. 研究結果

ア)CFS患者における神経炎症と認知機能、疼痛、抑うつとの関係

障害者政策総合研究事業(神経・筋疾患分野)「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」(代表研究者:倉恒弘彦)において、症状の強い9名のCFS患者と10名の健常者を対象に脳内炎症の有無をポジトロンCT(脳内炎症マーカーである活性型ミクログリアに発現するTranslocator proteinのリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195を使用)を用いて調べたところ、病状の重いCFS患者では視床、中脳、橋などの脳幹部や帯状回、扁桃体、海馬などに神経炎症が認められた(図1)。

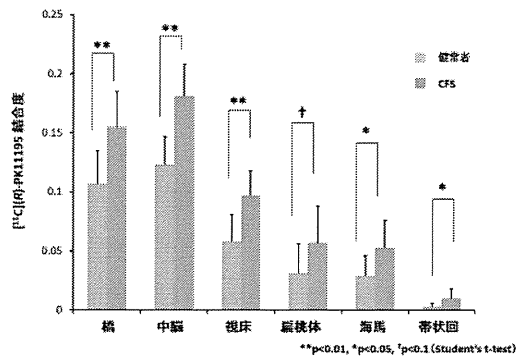


図 1. 関心領域 (ROI) における $[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195 結合度

さらに、神経炎症の程度と疲労、痛み、認知機能障害との関連を調べたところ、扁桃体の炎症が強い場合は認知機能障害が強く ($r=0.94$, $p<0.001$)、視床の炎症の強さと頭痛や筋肉痛などの痛みの程度に相関がみられ ($r=0.88$, $p<0.002$)、海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことも判明した ($r=0.91$, $p<0.001$) (図2)。

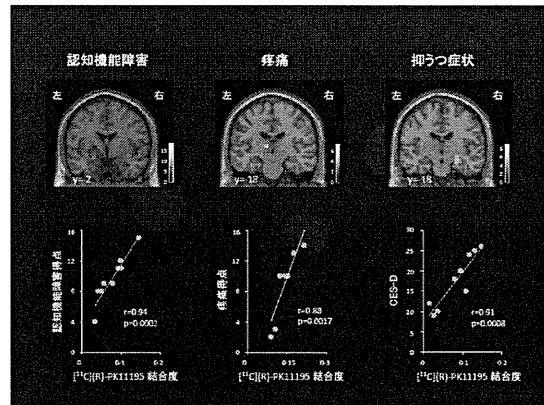


図2. CFS患者における認知機能障害、疼痛、抑うつと神経炎症

上段: 症状の程度と神経炎症が相関している部位、下段: 各症状得点と

$[^{11}\text{C}]$ (R)-PK11195 結合度の関連 (Nakatomi Y, J Nucl Med 55(6):945-950, 2014)

特に視床における神経炎症の程度と痛みは極めて高い正の相関がみられており、CFS

とFMを併発した患者における全身の激しい痛みはこのような神経炎症が関与している可能性が高い。

イ) FM 併発 CFS 患者の特徴

2010年米国リウマチ学会（ACR）が発表した「線維筋痛症（FM）に関する予備的診断基準」を満たしていたFM併発例3症例と健常者10例（ポジトロンCT被験者）の疲労感（VAS）、疲労度（チャルダー疲労得点）、抑うつ症状（CES-D）、思考力・集中力低下、全身の疼痛の比較を図3に示す。いずれの症例も、これらの自覚症状が強く認められていることがわかる。

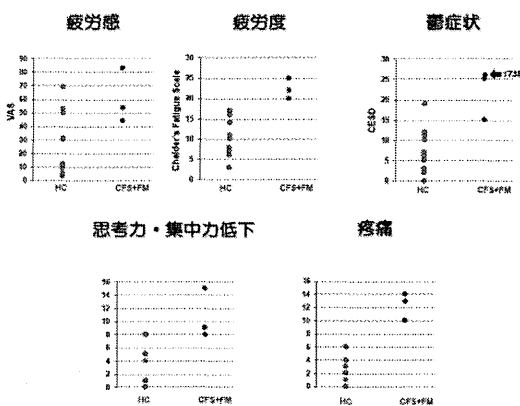


図3. 健常者とFM併発CFS患者における自覚症状の比較

ウ) FM 併発 CFS 患者における脳内神経炎症の有無

FM併発例は3症例ともに健常者10例と比較して、中脳、視床、扁桃体、海馬、帯状回において脳内炎症マーカーである活性化型ミクログリアに発現する Translocator protein のリガンド、 $[^{11}\text{C}]$ PK-11195 の結合度が高く、脳内ミクログリアの活性化（神経炎症）が惹起されていることがわかる。

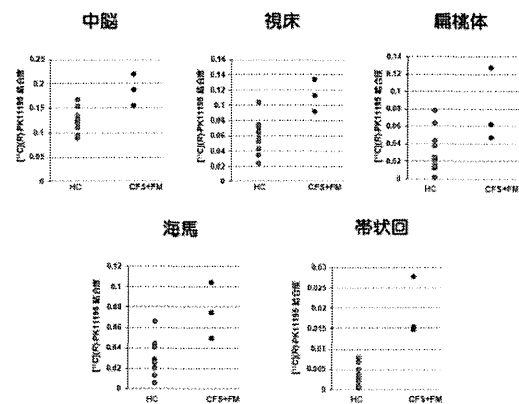


図4. 健常者とFM併発CFS患者における脳内ミクログリアの活性化（神経炎症）

D. 考察

CFS患者では、激しい疲労、脱力と共に、全身の筋肉痛や関節痛を訴えることが多く、全身の疼痛がみられる患者では日常生活の質（QOL）の低下に結びついている。

昨年、大阪市立大学医学部附属病院に通院しているCFS患者195名に対して、2010年に米国リウマチ学会より発表された「線維筋痛症（FM）に関する予備的診断基準」を用いて検討したところ、FMを合併していると診断された患者が142名（72.8%）認められた。このような疼痛に対して、通常はアセチルサルチル酸やロキソプロフェンなどの消炎鎮痛剤が使用されているが、効果がみられないことも多く、QOL改善に向けての大きな課題となっていた。

最近、FMにおける疼痛に対してはプレガバリンやガバペンチンなどの神経障害性疼痛に対する薬が有効であることが指摘され、日本ではプレガバリンはFMに伴う疼痛に対して2012年6月に公的医療保険の適応が認められた。今回、CFSやFM